Eylea® Solution injectable par voie intravitréenne

BAYER

OEMéd

Composition
Principe actif: Aflibercept.

Excipients: Polysorbatum 20, Natrii dihydrogenophosphas monohydricus, Dinatrii phosphas heptahydricus, Natrii chloridum, Saccharosum, Aqua ad injectabilia q.s. ad solutionem.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
La dose unique contient une seringue prête à l'emploi avec 2 mg d'aflibercept dans 50 µl solution injectable (volume disponible d'env. 90 µl).

La dose unique contient un flacon avec 2 mg d'aflibercept dans 50 µl solution injectable (volume disponible d'env. 100 µl).

Indications/Possibilités d'emploi
Traitement de la forme exsudative (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Posologie/Mode d'emploi
La préparation ne doit être utilisée que par un ophtalmologue expérimenté dans la pratique des injections intravitréennes.

Eylea est injecté dans le corps vitré (voie intravitréenne).

Eylea 2 mg dans 50 µl est appliqué avec une injection toutes les 4 semaines pendant 3 mois. Sur la base des résultats du contrôle de l'acuité visuelle et de ceux des examens morphologiques, le traitement peut être poursuivi avec des injections à 8 semaines d'intervalle après les trois premiers mois. Les injections peuvent être espacées à 12 semaines au terme de la première année de traitement.

Avant chaque traitement un contrôle ophtalmologique est nécessaire.

Des contrôles supplémentaires sont recommandés en fonction de l'état du patient selon l'appréciation du médecin.

Mode d'emploi
En règle générale, il faut respecter une anesthésie adéquate et des conditions aseptiques (locaux appropriés, désinfection chirurgicale des mains, des gants stériles, un recouvrement stérile et un spéculum à paupières stérile), y compris l'utilisation d'un agent biocide topique à large spectre (p.ex. povidone iodée), appliqué sur la peau autour de l'oeil, sur la paupière et la surface de l'oeil. Immédiatement après l'injection intravitréenne, mesurer la pression intraoculaire du patient et examiner la circulation de la papille du nerf optique. Si nécessaire une paracentèse stérile doit pouvoir être réalisée.

Après l'injection intravitréenne, instruire le patient pour qu'il rapporte immédiatement au médecin les signes éventuels d'une endophtalmie (p.ex. douleurs oculaires, rougeur de l'oeil, sensibilité à la lumière, vision floue).

Chaque seringue prête à l'emploi ou chaque flacon ne doit être utilisé que pour le traitement d'un seul oeil.

La solution non utilisée doit être éliminée après l'injection.

Instructions spéciales pour la posologie
Enfants et adolescents
La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été étudiées dans la pédiatrie, il n'existe aucune indication.

Patients âgés
Les études cliniques ont été menées surtout chez les patients âgés.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale
Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale.

Etant donné que l'exposition systémique d'aflibercept est minime après application intravitréenne, un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez ces patients.

Contre-indications
Hypersensibilité connue à l'aflibercept ou à l'un des excipients.

Infections oculaires ou périoculaires.

Inflammation intraoculaire active ou présumée.

Grossesse, allaitement.

Mises en garde et précautions
Les injections intravitréennes peuvent avoir une endophtalmie par conséquence. Il faudra utiliser des techniques d'injection aseptiques. Les patients doivent être avertis de rapporter immédiatement au médecin les symptômes éventuels d'une endophtalmie.

Une augmentation de la pression intraoculaire a été observée dans les 60 minutes suivant les injections intravitréennes. Une prudence particulière est de rigueur chez les patients présentant un glaucome insuffisamment traité. C'est pourquoi il faudra immédiatement après l'injection intravitréenne surveiller la pression intraoculaire et la perfusion de la papille du nerf optique.

Interactions
Aucune étude d'interactions n'a été réalisée avec Eylea.

Grossesse/Allaitement
Grossesse
Il n'existe pas de données concernant l'emploi de l'aflibercept chez la femme enceinte.

Les études menées sur l'animal ont montré, après application systémique, une toxicité de reproduction («Données précliniques»).

C'est pourquoi Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement
On ignore si l'aflibercept est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu, l'application d'Eylea n'est donc pas recommandée pendant la période d'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines
L'injection intravitréenne et les examens oculaires y associés peuvent entraîner des troubles visuels passagers. Les patients présentant des troubles visuels ne doivent pas conduire des véhicules ou utiliser des machines jusqu'à la normalisation de la fonction visuelle.

Effets indésirables
Un total de 1824 patients traités par Eylea dans le cadre de deux études de phase III pendant une durée allant jusqu'à 96 semaines représentent la population de sécurité. Au sein de cette population, 1223 patients ont été traités avec la dose recommandée de 2 mg.

Des effets indésirables sévères en lien avec la procédure d'injection se sont manifestés dans moins d'une injection intravitréenne d'Eylea sur 1000 et ont inclus une endophtalmie, une cataracte traumatique et une augmentation transitoire de la pression intra-oculaire.

Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez au moins 5% des patients traités par Eylea) étaient les suivants: saignement conjonctival (26,7%), cataracte (12,8%), douleurs oculaires (10,3%), décollement du corps vitré (8,4%), mouches volantes (7,6%) et augmentation de la pression intraoculaire (7,2%).

Les effets indésirables sont classés selon le principe suivant et en fonction de la classe d'organe et de la fréquence: très fréquent (≥1/10 patients), fréquent (≥1/100 à <1/10 patients), occasionnel (≥1/1'000 à <1/100 patients).

Troubles oculaires
Très fréquent: cataracte (12,8%), hémorragies conjonctivales (26,7%), douleurs oculaires (10,3%).

Fréquent: décollement de la rétine, déchirures dans l'épithélium pigmentaire rétinien, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, abrasions de la cornée, augmentation de la pression intraoculaire, vision floue, mouches volantes, oedème conjonctival, douleurs au site d'injection, sensation de corps étranger dans les yeux, larmoiement accru, oedème des paupières, hémorragie au site d'injection, hyperémie conjonctivale.

Occasionnel: endophtalmie, déchirure de la rétine.

Troubles immunitaires
Occasionnel: réactions d'hypersensibilité.

Troubles vasculaires
Fréquent: événements thromboemboliques artériels (infarctus du myocarde non mortels, des accidents vasculaires cérébraux non mortels ou des décès d'origine vasculaire).

Surdosage
Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 4 mg administrées à intervalle d'un mois et dans des cas isolés de surdosage, une dose de 8 mg ont généralement été bien tolérées.

La pression intraoculaire peut augmenter lors d'un surdosage dû à l'injection d'une dose trop élevée. Dans ce cas, il faut surveiller la pression intraoculaire et, si nécessaire, instaurer un traitement adéquat.

Propriétés/Effets
Code ATC: S01LA05

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante, composée de fragments du domaine extracellulaire des récepteurs humains de type 1 et 2 du VEGFet du fragment Fc d'IgG1 humaine.

L'aflibercept est produit par technologie de l'ADN recombinant à partir de cellules ovariennes K1 de l'hamster chinois (CHO).

Mécanisme d'action/ Pharmacodynamie
L'aflibercept lie toutes les isoformes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF-A et du PlGF) avec une affinité plus élevée que leurs récepteurs naturels. Il empêche la liaison et l'activation des récepteurs VEGF.

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (VEGF-A) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) font partie de la famille des VEGF. Le VEGF agit via deux récepteurs à activité tyrosine-kinases le VEGFR-1 et le VEGFR-2, localisés à la surface des cellules endothéliales. Le PlGF se lie exclusivement au VEGFR-1, présent lui aussi à la surface des leucocytes. L'activation excessive de ces récepteurs par le VEGF-A peut entraîner une néovascularisation pathologique et une hyperperméabilité vasculaire. Dans ces processus, le PlGF peut agir de manière synergique avec le VEGF-A et est responsable de l'augmentation de l'infiltration de leucocytes et de l'inflammation vasculaire. Diverses affections oculaires, y inclut la DMLA humide, sont associées à une néovascularisation pathologique et une fuite de liquide à partir des vaisseaux, il en résulte un épaississement et des oedèmes de la rétine. Ceci contribue probablement à la perte de l'acuité visuelle.

Dans des études menées sur l'animal, l'aflibercept a permis de prévenir les néovascularisations pathologiques et la perméabilité vasculaire associée dans divers modèles de maladies oculaires. L'administration intravitréenne d'aflibercept à des singes a par exemple empêché le développement de néovascularisation choroïdienne significative (NVC) consécutive à une lésion induite par laser et a neutralisé la perméabilité vasculaire des lésions NVC existantes.

La DMLA humide se caractérise par des néovascularisations choroïdiennes pathologiques (NVC). La fuite de sang et de liquide par la NVC peut entraîner des oedèmes rétiniens et/ou des saignements sub-/intrarétiniens et en conséquence une perte de l'acuité visuelle.

Chez les patients traités par l'aflibercept (une injection toutes les 4 semaines pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une injection toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines), l'épaisseur rétinienne a diminué peu après le début du traitement et la taille moyenne des lésions NVC a été réduite.

La lésion NVC et l'épaisseur rétinienne sont restés constants au cours de la deuxième année d'étude.

La concentration plasmatique maximale d'aflibercept libre est d'environ 50 à 500 fois plus basse que la concentration d'aflibercept nécessaire pour inhiber l'activité biologique du VEGF systémique de 50% dans des modèles sur l'animal. Dans ces modèles, des variations de la pression artérielle ont été observées à une concentration plasmatique de 10 µg/ml d'aflibercept libre circulant. Après la baisse des concentrations plasmatiques à moins de 1 µg/ml, la pression artérielle a retrouvé le taux initial. On estime que chez les patients après administration intravitréenne de 2 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne d'aflibercept libre est plus de 100 fois inférieure à la concentration d'aflibercept nécessaire pour lier le VEGF systémique de manière semi-maximale. C'est pourquoi des effets pharmacodynamiques systémiques, tels que des variations de la pression artérielle, sont improbables.

Efficacité clinique
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Eylea ont été analysées dans deux études randomisées, multicentriques, en double aveugle, contrôlées par un agent actif et menées chez des patients atteints de DMLA humide. Un total de 2412 patients a été traité dans les deux études (VIEW1 et VIEW2) et évalué concernant l'efficacité (1817 sous Eylea). Dans les deux études, les patients ont été randomisés et attribués dans un rapport 1:1:1:1 à l'un des 4 schémas posologiques suivants.

1) Initialement pendant 3 mois Eylea 2 mg toutes les 4 semaines, puis Eylea 2 mg toutes les 8 semaines (Eylea 2Q8),

2) Eylea 2 mg toutes les 4 semaines (Eylea 2Q4),

3) Eylea 0.5 mg toutes les 4 semaines (Eylea 0,5Q4) et

4) Ranibizumab 0.5 mg toutes les 4 semaines (ranibizumab 0,5Q4).

L'âge des patients était compris entre 49 et 99 ans, la moyenne d'âge se situait à 76 ans.

Dans la deuxième année d'étude, les patients ont reçu le dosage pour lequel ils ont été randomisés initialement, mais le schéma posologique a été adapté aux résultats visuels et anatomiques, avec un intervalle de dosage maximal défini par le protocole de 12 semaines. Au cours de la deuxième année d'étude, 90% des patients traités initialement par Eylea 2Q8 et qui ont terminé la deuxième année d'étude, ont reçu 6 doses ou moins et 72% ont reçu 4 doses ou moins.

Le critère primaire d'efficacité des deux études était la proportion de patients dans le Per Protocol Set, qui n'ont subi aucune perte visuelle, définie comme perte de l'acuité visuelle inférieure à 15 lettres à 52 semaines par rapport au score initial.

Dans l'étude VIEW1, 95,1% des patients inclus dans le groupe Eylea 2Q8 et 95,1% des patients du groupe Eylea 2Q4 ont conservé leur acuité visuelle à 52 semaines par rapport à 94,4% des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4. Tous les groupes Eylea se sont avérés non inférieurs et cliniquement équivalents au groupe ranibizumab 0,5Q4.

Dans l'étude VIEW2, 95,6% des patients inclus dans le groupe Eylea 2Q8 et 95,6% des patients du groupe Eylea 2Q4 ont conservé leur acuité visuelle à 52 semaines par rapport à 94,4% des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4. Tous les groupes traités par Eylea se sont avérés non inférieurs et cliniquement équivalents au groupe ranibizumab 0,5Q4.

L'évaluation des critères secondaires des analyses combinées des deux études a montré les résultats suivants:

Les résultats des changements moyens de la MAVC par rapport au score initial, mesurés au moyen du ETDRS*-Letter Score (* Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) étaient les suivants: 8,40 dans le groupe Eylea 2Q8 (n= 607), 9.26 dans le groupe Eylea 2Q4 (n= 613) et 8,74 dans le groupe ranibizumab (n= 595).

La proportion des patients ayant récupéré au moins 15 lettres en acuité visuelle par rapport au score initial, s'est située à 30,97% dans le groupe traité par Eylea 2Q8 et à 33,44% dans le groupe EYEA 2Q4 en comparaison avec 32,44% dans le groupe ranibizumab 0,5Q4.

Dans tous les groupes posologiques des deux études, une diminution de la lésion NVC moyenne a été constatée.

Lors de l'analyse des données combinées des études VIEW1 et VIEW2, Eylea a montré, pour le critère d'efficacité secondaire prédéfini (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25), des changements cliniquement pertinents par rapport au score initial. L'ampleur de ces changements était comparable à celle observée dans des études publiées et correspondait à un gain de 15 lettres de Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC).

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée à 52 semaines entre Eylea et la substance de référence ranibizumab quant aux changements du score total NEI VFQ-25 et des échelles partielles (activités proches, activités éloignées et dépendance spécifique à la vue) par rapport au score initial.

Dans les deux études ainsi que dans l'analyse combinée, les résultats relatifs à l'efficacité obtenus dans tous les sous-groupes évaluables (p.ex. âge, sexe, appartenance ethnique, score initial de l'acuité visuelle, type de lésion, taille de la lésion) concordaient avec les résultats observés dans la population totale des patients.

Dans la deuxième année d'étude, l'efficacité s'est maintenue jusqu'à la dernière évaluation à 96 semaines. Pendant la période de 2 ans, les patients du groupe Eylea 2Q8 ont reçu en moyenne 11.2 doses et les patients du groupe ranibizumab ont reçu en moyenne 16,5 doses.

Patients gériatriques
Dans les études cliniques, env. 89% (1616/1817) des patients randomisés pour le traitement par Eylea étaient âgés de 65 ans ou plus et env. 63% (1139/1817) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Pharmacocinétique
Absorption/ Distribution
Après administration intravitréenne, l'aflibercept est absorbé lentement à partir de l'oeil dans la circulation systémique où il est retrouvé principalement sous forme de complexe inactif, stable formé avec le VEGF.

Dans une étude pharmacocinétique partielle, les concentrations plasmatiques maximales d'aflibercept libre étaient faibles 1 à 3 jours après l'injection intravitréenne de 2 mg et se sont situées en moyenne à environ 0,02 µg/ml (fourchette 0 à 0,054). Deux semaines après l'administration, l'aflibercept libre n'a plus été détecté chez presque tous les patients.

Elimination
L'aflibercept libre lie le VEGF et forme un complexe stable et inerte. Comme pour d'autres protéines de grande taille, on suppose que l'aflibercept tant libre que conjugué est éliminé par dégradation protéolytique.

Cinétique pour certains groupes de patients
Insuffisance rénale
Aucune étude spécifique avec Eylea n'a été réalisée chez des patients insuffisants rénaux.

L'analyse pharmacocinétique des patients inclus dans l'étude VIEW2, dont 40% ont présenté une insuffisance rénale (24% légère, 15% modérée et 1% grave) n'a montré aucune différence concernant les concentrations plasmatiques du principe actif après administration intravitréenne à intervalles de 4 ou 8 semaines.

Données précliniques
Des études non-cliniques menées avec des doses répétées n'ont révélé un effet toxique que lors d'une exposition systémique nettement supérieure à l'exposition maximale chez l'homme après une administration intravitréenne de la dose recommandée. Cela suggère une faible importance pour l'application clinique.

Chez les singes traités avec aflibercept par voie intravitréenne, des érosions et des ulcérations de l'épithélium respiratoire du cornet nasal ont été observées lors d'une exposition systémique supérieure à l'exposition clinique maximale. L'exposition systémique était, sur la base de la C_{max} et de l'AUC d'aflibercept libre, environ 200 ou 700 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes constatées chez l'homme après l'administration intravitréenne d'une dose de 2 mg. Pour le No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) de 0,5 mg/oeil chez le singe, l'exposition systémique était, sur la base de la C_{max} et de l'AUC, 42 respectivement 56 fois plus élevée. Aucune étude portant sur le potentiel mutagène ou carcinogène de l'aflibercept n'a été réalisée. Appliqué par voie systémique, l'aflibercept a lésé les glandes surrénales et les gonades. L'aflibercept a montré une toxicité embryo-foetale (malformations et avortements) dans une étude de développement avec une application intraveineuse chez des lapins en gestation (3 à 60 mg/kg). Le NOAEL maternel s'est situé à une dose de 3 mg/kg. A cette posologie, l'exposition systémique était, sur la base de la C_{max} et de l'AUC d'aflibercept libre, environ 2900 respectivement 600 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes constatées chez l'homme après l'administration intravitréenne d'une dose de 2 mg.

L'effet sur la fertilité féminine et masculine a été analysé dans le cadre d'une étude de 6 mois menée sur des singes ayant reçu des doses de 3 à 30 mg/kg d'aflibercept par voie intraveineuse. Les effets suivants ont été observés à toutes les doses: absence de menstruation ou menstruation irrégulière associée à une modification du taux d'hormone de reproduction femelle ainsi que des altérations de la morphologie et de la mobilité des spermatozoïdes. Sur la base de la C_{max} et de l'AUC d'aflibercept libre, l'exposition systémique après une dose intraveineuse de 3 mg/kg était environ 4900 respectivement 1500 plus élevée que l'exposition observée chez l'homme après une dose intravitréenne de 2 mg. Toutes les modifications étaient réversibles.

Remarques particulières
Incompatibilités
Eylea ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Stabilité
Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage
Conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) et hors de la portée des enfants.

Ne pas congeler.

Le flacon ainsi que la seringue prête à l'emploi dans le blister doivent être conservés dans l'emballage original, afin de protéger le produit de la lumière.

Remarques concernant la manipulation
La seringue prête à l'emploi et le flacon sont destinés à un usage unique.

Solution injectable stérile: claire, incolore à jaune pâle, iso-osmotique, pH 6,2.

Contrôler la solution injectable visuellement avant l'emploi. Le flacon ou la seringue prête à l'emploi ne doit pas être utilisé lorsque des particules, une opacité ou des colorations sont visibles.

Avant l'utilisation, le flacon fermé ou le blister peut être conservé jusqu'à 24 heures à température ambiante (25 °C). Après l'ouverture du flacon ou du blister, respecter des conditions aseptiques.

Pour l'injection intravitréenne, utiliser une aiguille d'injection de 0,3× 13 mm.

Instructions concernant la préparation des seringues prêtes à l'emploi resp. de la solution injectable dans le flacon
Seringue prête à l'emploi
1. Si vous êtes prêt à utiliser Eylea, ouvrez le carton et retirez le blister stérile. Ouvrir délicatement le blister, afin de garantir la stérilité du contenu. Laissez la seringue dans la coupe stérile jusqu'à l'assemblage de celle-ci.

2. Retirer la seringue du blister stérilisé en respectant une technique aseptique.

3. Pour enlever le capuchon de la seringue, tenir la seringue dans une main et saisir le capuchon entre l'index et le pouce de l'autre main. A noter: casser le capuchon de la seringue (ne pas le tourner ni le tordre).

4. Ne pas retirer le piston, afin de préserver la stérilité du produit.

5. En utilisant une technique aseptique, fixer fermement l'aiguille à l'extrémité luer lock de la seringue et visser.

6. Retirer le capuchon de protection en plastique de l'aiguille.

7. Contrôler la seringue sur la présence de bulles d'air en orientant l'aiguille vers le haut. Si des bulles d'air sont visibles, tapoter doucement la seringue pour faire monter les bulles.

8. Expulser toutes les bulles et un excès de médicament en poussant lentement sur le piston, afin d'aligner la base cylindrique de l'extrémité en forme de cône sur le repère de dosage noir de la seringue (correspondant à 50 µl).

Flacon
1. Retirer le capuchon en plastique et désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon.

2. Fixer l'aiguille-filtre 18G de 5 µm (fournie dans la boîte) sur une seringue stérile luer lock de 1 ml.

3. Enfoncer l'aiguille-filtre au centre du bouchon du flacon, jusqu'à ce que l'aiguille touche le fond du flacon.

4. En utilisant une technique aseptique, aspirer la totalité du contenu du flacon Eylea dans la seringue. Pour ce faire, maintenir le flacon en position droite, légèrement inclinée pour faciliter le prélèvement complet.

5. Lors du prélèvement, veiller à tirer suffisamment sur la tige du piston pour vider complètement l'aiguille-filtre.

6. Retirer l'aiguille-filtre et l'éliminer correctement.

A noter: l'aiguille-filtre ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.

7. En utilisant une technique aseptique, fixer fermement une aiguille de 0,3× 13 mm sur l'extrémité luer lock de la seringue et visser.

8. Si vous êtes prêt à utiliser Eylea, retirer le capuchon de protection en plastique de l'aiguille.

9. Contrôler la seringue sur la présence de bulles d'air en orientant l'aiguille vers le haut. Si des bulles d'air sont visibles, tapoter doucement la seringue pour faire monter les bulles.

10. Expulser toutes les bulles et l'excès de médicament en appuyant lentement sur le piston, jusqu'à ce que la pointe du piston arrive à hauteur du repère 0,05 ml sur la seringue.

Numéro d'autorisation
62393, 62397 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
Bayer (Schweiz) AG, 8045 Zürich.

Mise à jour de l'information
Juin 2012.

Présentations

	Quantité	CHF	SM	OFSP (LIM)	
EYLEA sol inj 2 mg/0.05ml flac (pr10/12)			B		
EYLEA sol inj 2 mg/0.05ml ser prê			B		

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2012 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [31.10.2012]